

# Gaucher-kór

**Dr. Papp Ferenc**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum  
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

Az első leírójáról (Philippe Gaucher, francia bőrgyógyász, patológus, 1882) elnevezett Gaucher-kór a lizoszómális tárolási betegségek közé tartozó szfingolipidózis. Kitüntetett szereppel bír, hiszen az elsőként leírt és leggyakoribb lizoszómális betegségről van szó, valamint a lizoszómális betegségekben egyre szélesebb körben alkalmazott enzimpótló kezelés kifejlesztése és első klinikai alkalmazása is a Gaucher-kórhoz kötődik.

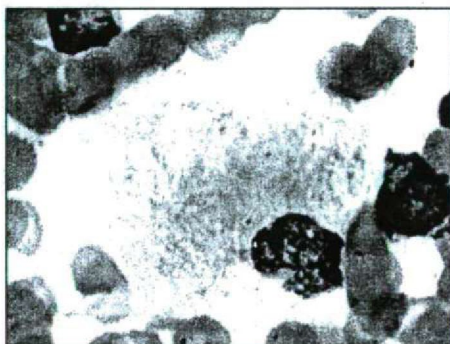
A betegséget a lizoszómális glükocerebrozidáz (savi  $\beta$ -glükozidáz) enzim veleszületett, autoszómális recesszív módon öröklődő genetikai defektusa okozza. Az elsősorban membránok felépítésében részt vevő glikoszfingolipidek többlépcsős lizoszómális lebontása során képződő glükocerebrozid (glükozil-ceramid) a glükocerebrozidáz enzim hiányzó vagy csökkent aktivitása miatt nem tud lebomlani. A felhalmozódó glükocerebrozid különböző szervek makrofág sejtjeiben nagy mennyiségben tárolódik, ami több szerv érintettségével járó krónikus progresszív betegséghez vezet.

## *Epidemiológia*

A Gaucher-kór világszerte előfordul, gyakorisága 1:40000-1:60000 között mozog. Bizonyos népcsoportokban a betegség jóval gyakoribb (pl. askenázi zsidók, kb. 1:800). A nemzetközi Gaucher regiszter több mint 5000, zömében 1-es típusú beteget tart nyilván a világon. Magyarországon a betegség a nemzetközi előfordulási adatokat alapul véve jelentősen aluldiagnosztizált, hiszen jelenleg csak 26 beteg ismert (az elméleti prevalencia alapján várható legalább 100 beteggel szemben).

### **Patomechanizmus**

A betegségben elsősorban a retikuloendothelialis rendszer (RER) makrofágjai érintettek. A makrofágokban felhalmozódó glükocerebrozid, jellegzetes, nagy méretű, ún. Gaucher-sejteket eredményez (1. ábra). A RER szerveiben/szöveteiben (különös tekintettel a lépre, ahol a fehér- és vörösvérsejtek lebontása történik, illetve májban, csontvelőben, nyirokcsomókban) nagy tömegben felszaporodó Gaucher-sejtek a keringéssel további, főképp a RER-hez tartozó vagy egyéb szervekbe/szövetekbe szóródnak. A Gaucher-sejtek bizonyos szervek (lép, máj, nyirokcsomók) megnagyobbodását, a környező szövetek destrukcióját és funkciózavarát okozzák, valamint inflammatorikus citokinek (IL-1,-6,-10, TNF- $\alpha$ ) stimulációja révén krónikus gyulladásos reakciót indukálnak.



**1. ábra. Gaucher-sejt.**  
A glükocerebrozid tárolásból  
adódó, gyűrt selyemre emlékeztető  
rostos citoplazma, excentrikus  
helyzetű sejtmag

A fentieknek megfelelően a betegségre sokszervi érintettség, elsősorban visceralis és vázrendszeri tünetek jellemzőek, de bizonyos ritka formákban idegrendszeri érintettség is előfordul (ún. neuropátiás formák), melynek hátterében a glükocerebrozid idegrendszeri tárolása illetve egyéb neurotoxikus glikolipid (glükozil-szfingozin) felszaporodás áll.

A betegség genetikai háttereként a glükocerebrozidáz enzim génjében (GBA, 1q21) eddig több mint 300, zömében pontmutációt írtak le, közülük néhány igen gyakori (pl. N370S, L444P). A mutáció típusa és a betegség klinikai formája, a tünetek súlyossága között szoros összefüggés mutatkozik.

### **Klinikai formák**

A Gaucher-kór klinikai megjelenés szempontjából három fő fenotípus csoportba sorolható:

*1-es típusú, nem neuropátiás forma (GD1):* A betegek döntő többsége (90–95%-a) ebbe a formába tartozik, bármely életkorban manifesztálód-

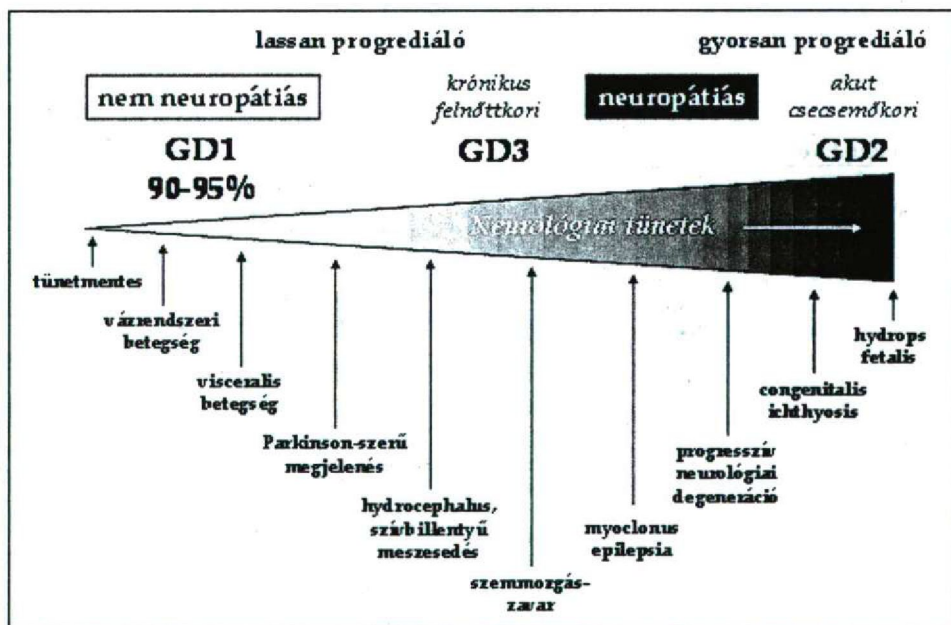


hat, visceralis és vázrendszeri tünetek jellemzik (lásd később), idegrendszeri érintettség nincs.

**2-es típusú, akut neuropátiás forma (GD2):** Ritka, csecsemőkorban megjelenő forma. A visceralis tünetek mellett súlyos, gyorsan progrediáló, elsősorban agytörzsi neurológiai tünetek (nyaki hipotónia, strabismus, oculomotoros apraxia, szájjár, dysphagia, laryngealis stridor) jellemzőek. 3 éves korig halállal végződik. Újszülöttkori formája congenitalis ichthyosissal (kollódium bébi) is járhat.

**3-as típusú, krónikus neuropátiás forma (GD3):** Ritka, késői gyermekkorban vagy felnőttkorban jelentkezik. A visceralis és csontrendszeri tünetekhez lassan progrediáló, változatos neurológiai tünetek társulhatnak (izolált szupranukleáris tekintésbénulás, görcsök, spasztikus-ság, ataxia, demencia, hallászavar, időnként Parkinson-szerű extrapiramidális mozgászavar).

A fenti, klinikai szempontból praktikus csoportosítás mellett a betegséget leginkább egy fenotípus spektrumként érdemes felfogni (2. ábra), melynek egyik végén a tünetmentes, illetve enyhébb csont- és visceralis érintettséggel járó 1-es típus áll, míg a másik végén a súlyos, gyorsan progrediáló, akut neuropátiás 2-es típus. A spektrumon a kettő között helyezkedik el a 3-as típusú, krónikus neuropátiás forma.



2. ábra. A Gaucher-kór fenotípus spektruma

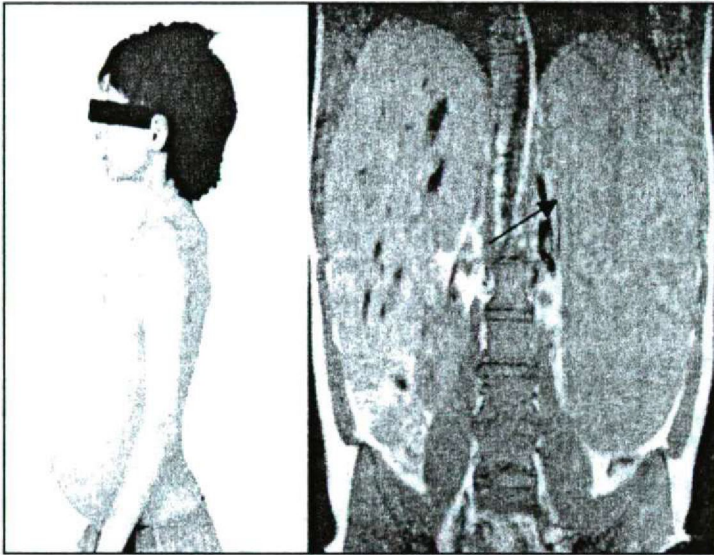
1. táblázat. Az 1-es típusú Gaucher-kór tünetei  
(GS: Gaucher-sejt, GCB: glükocerebrozid)

Érintett szervek /tünetcsoport	Patológia	Tünet
<b>Visceralis</b> kora gyermekkor <b>nagy has</b> hasi fájdalom (akut/krónikus)	<b>Lép</b> GS infiltráció infarktus nekrózis fibrózis	<b>splenomegalia</b> jelentős fokú korai, vezető tünet következményes hypersplenía
	<b>Máj</b> GS infiltráció infarktus cirrózis karcinóma	<b>hepatomegalia</b> kisebb mértékű májenzim emelkedés
	<b>Bél</b> bélfal GS infiltráció hepatosplenomegalia	<b>haspuffadás, teltségérzet</b> <b>krónikus hasmenés</b>
<b>Hematológiai</b> később	csontvelő GS infiltráció hypersplenía	<b>anémia</b> (sápadtság, fáradékonyság, palpitáció) <b>thrombocytopenia</b> (vérzések: bőr, menstruáció, műtét) leukopenia (fertőzések)
<b>Csontrendszer</b> bármely életkorban 80–90%-ban van	csontvelő GS infiltráció osteopenia osteonecrosis osteolysis osteosclerosis remodelling zavar (Erlenmeyer- deformitás)	<b>krónikus csontfájdalom</b> („növekedési fájdalom”) akut csontkrízis (+ láz, fvs ↑, We ↑, izommerevség) patológiás törés csigolya kompresszió degeneratív arthritis <b>késleltetett csontrendszerei növekedés</b>
Nyirokrendszer	GS infiltráció	lymphadenomegalia
Tüdő	GS infiltráció	interstitialis/restríktív tüdőbetegség légúti fertőzések pulmonalis hypertensio
<b>Bőr</b>	GS/GCB felhalmozódás thrombocytopenia	sárgás-barnás elszíneződés <b>zúzódások, bőrvérzések</b>
Szív	GS infiltráció	restríktív cardiomyopathia billentyű meszesedés
Szem	GS/GCB felhalmozódás	pinguecula corneahomály
<b>Anyagcsere</b>	nagy tömegű GS okozta hipermetabolizmus	<b>növekedésbeni elmaradás</b>
Maliginitások	GCB okozta immunrendszerei aktiváció	leukémia myeloma multiplex limfómák



### ***1-es típusú Gaucher-kór klinikuma***

Az 1-es típusú Gaucher-kór klinikai tüneteit és azok patológiai hátterét szervek/szervrendszerek szerinti csoportosításban az 1. táblázat mutatja. A *kiemelt tünetek együttes fennállása esetén mindenképpen gondolni kell Gaucher-kórra!* Néhány jellegzetes eltérést a 3., 4. és 5. ábra szemléltet.



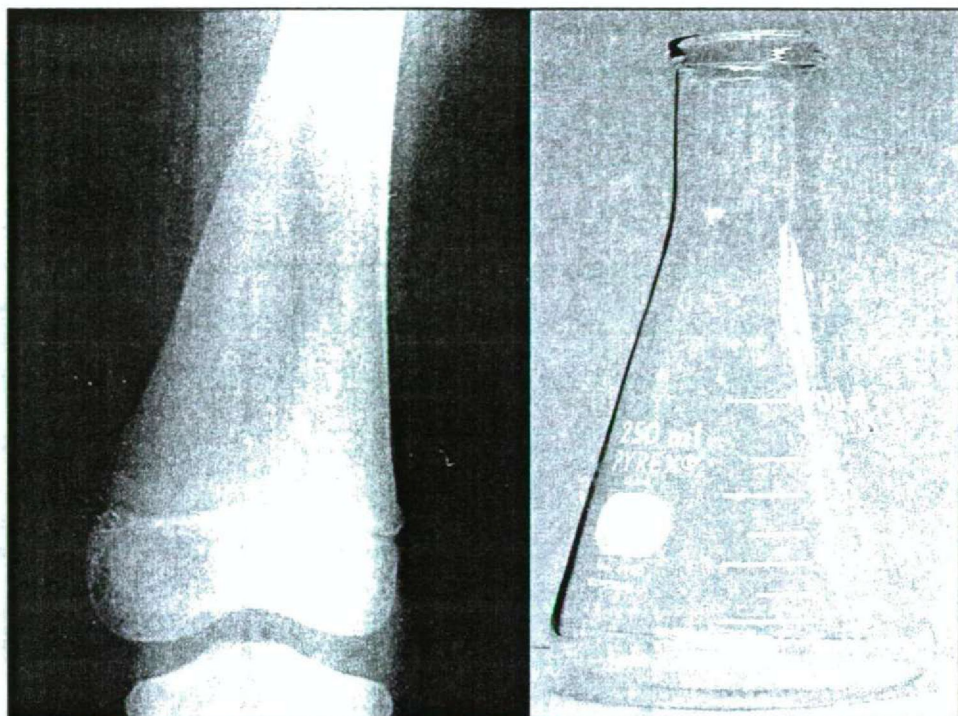
**3. ábra.**  
Gaucher-kóros beteg (sovány testalkat, vékony végtagok, nagy, elődomborodó has) és extrém mértékű splenomegalia Gaucher-kóros betegben (MRI)



**Normál csontvelő**  
T1 magas jelintenzitás

**Infiltrált csontvelő**  
T1 alacsony jelintenzitás  
epiphysis is érintett

**4. ábra.**  
Normál csontvelő és Gaucher-kóros infiltrált csontvelő MRI képe



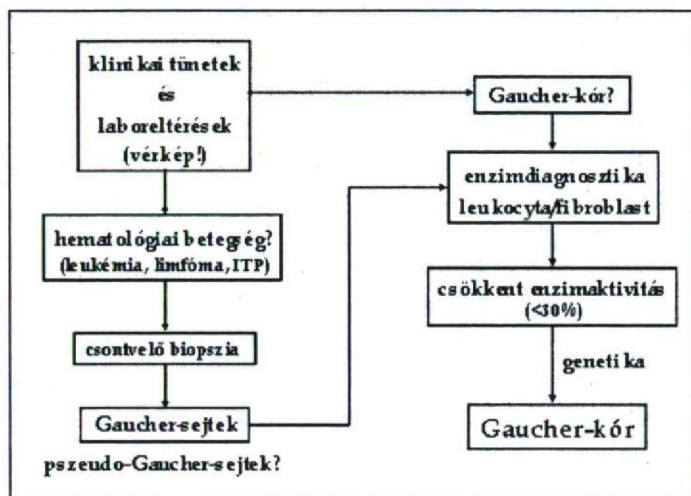
**5. ábra. Erlenmeyer-deformitás.** Gaucher-kóros betegek kb. 80%-ában meglévő jellegzetes eltérés, amely a hosszú csőves csontok metaphysisének (leginkább a femur disztális metaphysisének) Erlenmeyer-lombikra emlékeztető kiszélesedését jelenti. Hátterében a csontvelő infiltráció által okozott rendellenes csontátépülés (remodelling) áll

#### ***Gaucher-kór diagnosztikája***

A klinikai kép (hepatosplenomegalia és egyéb tünetek) valamint a pancitopénia alapján általában valamilyen hematológiai betegség (főképp leukémia) szokott felmerülni. Az ilyenkor rutinszerűen elvégzett csontvelő biopsziában észlelt Gaucher-sejtek a betegségekre terelhetik a gyanút. A Gaucher-sejtek jelenléte nem egyértelműen diagnosztikus értékű, hiszen hematológiai malignitások esetén találkozhatunk ún. pseudo-Gaucher-sejtekkel is. A diagnózis felállítása leukocytákból vagy fibroblastokból végzett enzimaktivitás vizsgálattal lehetséges. Csökkent enzimaktivitás (<30%) esetén a Gaucher-kór bizonyított. Molekuláris genetikai vizsgálattal a glükocerebrozidáz génben talált betegség okozó mutáció a diagnózist igazolhatja illetve prognosztikai jelentőséggel bírhat.



A Gaucher-kór szempontjából felesleges, invazív és csak részleges diagnosztikus értékű csontvelő biopszia elkerülése a klinikai és labortünetek megfelelő értékelése alapján végzett enzimaktivitás vizsgálattal lehetséges (6. ábra).



6. ábra.  
Gaucher-kór  
diagnosztikája

### Gaucher-kór kezelése

A lizoszómális betegségek, ezen belül a Gaucher-kór kezelése az utóbbi közel 20 évben forradalmi fejlődésen esett át az enzimpótló kezelés (enzyme replacement therapy, ERT) bevezetésének köszönhetően, amely lehetővé teszi a betegség oki kezelését szemben a korábbi csak szupportív vagy palliatív beavatkozásokkal.

*Gaucher-kór szupportív/palliatív kezelése:* ERT alkalmazása mellett is szükség lehet vérkészítmények adására, fájdalomcsillapításra, csontrendszeri érintettség esetén ortopédiai beavatkozásokra. A korábban gyakran alkalmazott részleges vagy teljes splenectomia az ERT elérhetőségével már csak kivételes esetben jön szóba (a tünetek fellángolásával járhat, bakteriális szepszisre, pulmonális hypertensiora hajlamosít).

*Gaucher-kór oki kezelése:* A lizoszómális betegségek és Gaucher-kór oki kezelése a hiányzó vagy csökkent enzimműködés helyreállítását célozza. Erre egyéb elméleti és gyakorlati lehetőségek (génterápia, csontvelő vagy őssejt transzplantáció) mellett a klinikai gyakorlatban is széleskörűen és biztonságosan alkalmazható módon csak az enzimpótlás ad lehetőséget, amely a Gaucher-kóros betegek kezelésének jelenlegi standardja.

Az 1960-as és 70-es években felismert elméleti alapok (glükocerebrozidáz-hiány, makrofág glikoprotein receptor mechanizmus) teremtték meg a lehetőségét a 80-as évek második felében az ERT klinikai gyakorlatának kifejlesztésére Gaucher-kórban. A placentából kivont glükocerebrozidáz (algluceráz) széles körű klinikai alkalmazása a 90-es évek elején kezdődött, amit néhány év után felváltott a rekombináns DNS technológiával előállított glükocerebrozidáz (imigluceráz, Cerezyme®). A porampullában forgalomba kerülő enzimkészítményt a betegek 1–2 órás infúzió formájában, kéthetente, 15–60 U/kg adagban kapják. A világszerte alkalmazott imiglucerázról az elmúlt, több mint 10 év alatt rengeteg klinikai tapasztalat gyűlt össze. Ezek szerint a kezeléssel a hematológiai-, visceralis- és csont tünetek jelentős javulását lehet elérni, a hatékonyság dóziszfüggő, ugyanakkor az idegrendszeri tünetek tekintetében sajnos hatástalan. A mellékhatás profil bármely dózisban igen kedvező. Neutralizáló IgG antitestek a betegek 15%-ában jelennek meg, zömében átmeneti (24–36 hó) jelleggel, tartós rezisztencia csak néhány betegnél alakult ki.

Azoknál a Gaucher-kóros betegeknél, akiknél az ERT valamilyen okból nem alkalmazható, az ún. szubsztrát deprivációs kezelés jön szóba, ami a glikoszfinbolipid szintézis egyik kulcsenzimének (glükozil-ceramid szintáz) farmakológiai gátlásán alapul (miglustat, Zavesca®).

### **Irodalom**

Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372:1263-71

Gaucher disease and Cerezyme® monograph. Genzyme Corporation, 2006

Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:121-31

Wenstrup RJ et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl. 1): A2-A12